

©Коллектив авторов

КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ АСПРОСИНА

В.В. Зинчук^{1}, Д.Ш.О. Аль-Джебур², Н.В. Глуткина¹*

¹Гродненский государственный медицинский университет,
230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; *эл. почта: zinchuk@grsmu.by

²Гродненский государственный университет им. Янки Купалы,
230023, Беларусь, Гродно, ул. Элизы Ожешко, 22

Исследовали кислородсвязывающие свойства крови у пациентов мужского пола при инсулинорезистентности (ИР) с различным содержанием аспросина. В плазме венозной крови определяли содержание аспросина, показатели её кислородтранспортной функции, а также газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород. У исследуемых пациентов с ИР при повышенном содержании аспросина отмечено ухудшение оксигенации крови, при нормальной массе тела выявлено увеличение сродства гемоглобина к кислороду, а при избыточной массе тела и ожирении I степени — его уменьшение. Выявленное увеличение концентрации монооксида азота и снижение сероводорода, по-видимому, имеет значение для кислородсвязывающих свойств крови и развития метаболического дисбаланса.

Ключевые слова: аспросин; инсулинорезистентность; сродство гемоглобина к кислороду; газотрансмиттер; монооксид азота; сероводород; кровь

DOI: 10.18097/PBMC20236902133

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и метаболических нарушений, в том числе развитие нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности (ИР), является актуальной среди лиц различного возраста, с различным уровнем физической активности [1, 2]. Показано, что ИР с ожирением характеризуется снижением индуцированного инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в адипоцитах, скелетных мышцах и печени, что обусловлено нарушением передачи сигнала инсулина в тканях-мишенях вследствие ингибирования транслокации и регуляции действия глюкозных транспортеров 4 типа (GLUT4), уменьшением числа рецепторов инсулина (IR) в миоцитах и адипоцитах, нарушением автофосфорилирования IR (со снижением их тирозинкиназной активности) и фосфорилированием субстратов инсулиновых рецепторов (IRS) [3]. Дисфункция жировой ткани приводит к развитию избыточной массы тела и, как следствие, формированию ИР и целого ряда сопутствующих заболеваний. В связи с этим понимание молекулярных механизмов индукции ИР на фоне ожирения имеет важное значение для разработки новых более эффективных терапевтических средств для предотвращения развития эндокринных осложнений [4, 5].

В последние годы “пусковую” роль в развитии метаболических нарушений, ведущих к избыточной массе тела, отводят жировой ткани, которая представляет собой метаболически активный эндокринный орган, продуцирующий класс особых сигнальных молекул — адипокинов [6]. Дисбаланс уровней про- и противовоспалительных адипокинов является одним из пусковых механизмов, влияющих

на снижение функциональных возможностей кардиореспираторной системы [7]. К ним относят, в частности, недавно открытый гормон аспросин, содержание которого в крови влияет на общее количество запасов энергии в жировой ткани, а это, в свою очередь, изменяет регулирование энергетического гомеостаза, нейроэндокринных функций, метаболизма [8]. Увеличение концентрации аспросина приводит к нарушениям многих важнейших функций, в частности, вызывает бесплодие, ожирение, ИР, метаболический синдром и аутоиммунные заболевания [9].

Аспросин влияет на процессы энергообмена организма и, соответственно, его кислородное обеспечение. В клеточной культуре кардиомиоцитов данный гормон предотвращает гибель клеток, вызванную гипоксией, и стимулирует митохондриальное дыхание [10]. Показано, что аспросин ингибирует апоптоз, индуцированный H_2O_2 , образование активных форм кислорода (АФК) посредством активации сигнального киназного пути ERK1/2 и повышает уровень супероксиддисмутазы (СОД) в стромальных клетках сердечной мышечной ткани при ишемии [11]. Можно предположить, что аспросин, регулируя энергезависимые процессы клетки, влияет на внутриклеточное содержание кислорода, и соответственно, на механизмы транспорта кислорода кровью, в частности, на её кислородсвязывающие свойства, что и наблюдалось у здоровых лиц с различной массой тела, у которых данный гормон оказывает влияние на формирование кислородтранспортной функции крови [12].

В связи с изложенным, целью работы была оценка кислородсвязывающих свойств крови при ИР с различным содержанием аспросина.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на лицах мужского пола в возрастном диапазоне 40-60 лет с различной массой тела. Критерием включения пациентов ($n=60$) в исследование было наличие ИР, определяемой по критерию индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Исследуемые лица были некурящими, не имели вредных привычек. Критерием исключения были наличие заболеваний в острой форме или хронической стадии обострения. Контрольную группу составили 20 человек того же возрастного диапазона.

Значение индекса массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $ИМТ = P/H^2$, где ИМТ — индекс массы тела, усл. ед.; P — масса (кг); H — рост (см). Индекс формы тела (ИФТ) рассчитывали по формуле $ИФТ = OT/(ИМТ^{2/3} \times H^{1/2})$, где OT — окружность талии (м) [13]. Характеристика исследуемых по данным критериям представлена в таблице 1.

Забор венозной крови из локтевой вены проводили натощак в утренние часы без предшествующей диетической коррекции. Образцы плазмы крови хранили при температуре -20°C . В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию аспросина методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы ELISA Kit For Asprosin (“Biobase”, Китай). Содержание холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) определяли на биохимическом анализаторе (“Roche Diagnostics GmbH”, Германия). Концентрацию инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1, коэнзима Q_{10} измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов (“Biobase”). Концентрацию глюкозы и уровень гликированного гемоглобина определяли спектрофотометрическим методом с использованием анализатора COBAS 111 (“Roche”). Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых лиц с ИР

Показатель	Здоровые	ИР		
		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
n	20	20	20	20
Возраст, лет	49,0 (41,5; 55,23)	44,5 (40,0; 54,5)	45,0 (38,0; 52,5)	44,0 (39,5; 56,0)
Масса тела, кг	69,5 (65,8; 72,5)	69,5 (65,0; 72,0)	82,0 (76,0; 87,0) ^{Ψ#}	101,0 (94,5; 115,5) ^{Ψ#*}
Рост, см	175,0 (173,8; 176,5)	174,5 (172,8; 177,3)	172,5 (169,8; 175,3)	172,0 (169,0; 174,3)
Окружность талии, см	87,5 (86,0; 89,5)	87,5 (86,0; 89,5)	98,0 (95,5; 103,0) ^{Ψ#}	118,5 (116,5; 121,0) ^{Ψ#*}
Обхват бёдер, см	93,0 (88,75; 94,50)	93,0 (87,50; 97,00)	102,5 (99,50; 108,00) ^{Ψ#}	126,5 (122,50; 130,00) ^{Ψ#*}
Индекс массы тела, кг/м ²	22,1 (19,5; 24,8)	22,9 (22,4; 23,5)	26,9 (25,6; 29,1) ^{Ψ#}	35,3 (32,84; 38,4) ^{Ψ#*}
Индекс формы тела, м ^{11/6} кг ^{-2/3}	0,084 (0,081; 0,086)	0,083 (0,081; 0,085)	0,082 (0,079; 0,086) ^Ψ	0,081 (0,079; 0,089) ^Ψ

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: Ψ — изменения статистически значимы по отношению к здоровым, # — лицам с нормальной массой тела, * — с избыточной массой тела.

Парциальное давление кислорода (pO_2), и углекислого газа (pCO_2), pH, степень насыщения крови кислородом (SO_2) определяли в образцах венозной крови при помощи газоанализатора ABL80 (“Radiometer”, Германия). Показатели кислотно-основного состояния — недостаток (избыток) буферных оснований (ABE), гидрокарбонат (HCO_3^-) — рассчитывали по номограммам Siggaard-Andersen. Сродство гемоглобина к кислороду оценивали по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50% насыщении её кислородом), определяемому спектрофотометрическим методом ($p50_{\text{реал}}$). Значения $p50$ при стандартных pH, pCO_2 и температуре ($p50_{\text{станд}}$) и положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывали по формулам Severinghaus [14]

В исследуемых образцах плазмы крови определяли содержание газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода. Содержание монооксида азота (NO) оценивали по концентрации нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-), которые измеряли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса при длине волны 540 нм [15]. Концентрацию сероводорода (H_2S) определяли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N,N-диметил-парафенилендиамина солянокислого в присутствии хлорного железа при длине волны 670 нм [16].

Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с применением программы Statistica 10.0. Все показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение трёх и более независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Достоверность полученных данных, учитывая размеры малой выборки и множественные сравнения, оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты представлены как медиана (Ме), 25-й и 75-й квартильный размах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные метаболических профилей обследованных представлены в таблице 2. Лица с ИР при избыточной массе тела и ожирением I степени имели более высокие значения показателей липидного и углеводного обмена (в том числе по НОМА-IR) в сравнении со здоровыми. Кроме того, у лиц с повышенной массой тела и ожирением I степени было повышено содержание инсулина. Концентрация аспросина (рис. 1) в плазме крови пациентов с ИР при нормальном ИМТ была значительно выше, чем у здоровых, составляя 20,95 (18,87; 25,11) пмоль/л ($p < 0,05$). У исследуемых с ИР и избыточной массой тела этот параметр имел

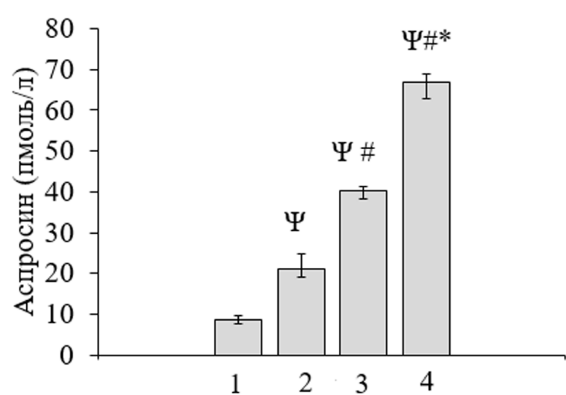


Рисунок 1. Концентрация аспросина в плазме у здоровых лиц (1) и с ИР: с нормальной (2), избыточной массой тела (3) и ожирением I степени (4): изменения статистически значимы по отношению к здоровым – Ψ, лицам с нормальной – # и с избыточной массой тела – *.

более высокое значение 40,26 (37,36; 41,26) пмоль/л ($p < 0,05$), а при ИР и ожирении I степени достигал 66,81 (62,33; 69,6) пмоль/л ($p < 0,05$). ИР представляет собой такое патологическое состояние, при котором чувствительность ряда тканей (жировая, мышечная и печень) к инсулину снижается [17]. Наиболее часто ИР выявляется при ожирении, определённую роль в развитии которого играет увеличение синтеза гормонов жировой ткани (адипокинов) [18, 19], и, очевидно, аспросина, что и наблюдалось в нашем исследовании.

В таблице 3 представлены параметры кислородсвязывающих свойств крови у лиц с ИР. У пациентов с ожирением I степени, у которых было наиболее повышено содержание аспросина, наблюдалось снижение SO_2 и pO_2 (на 11,2%, $p < 0,05$ и 7,9%, $p < 0,05$) венозной крови в сравнении с пациентами с ИР с нормальной и избыточной массой тела. Выявлено увеличение показателя сродства гемоглобина к кислороду $p50_{\text{реал}}$ (мм рт. ст.) у лиц с ИР с нормальной массой тела до 26,3 (22,4; 30,0) ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми 24,5 (23,8; 26,7), что характеризуется сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина к кислороду вправо (рис. 2). Данное увеличение $p50$ способствует массопереносу кислорода в ткани в условиях нормоксии или умеренной гипоксии. Однако следует отметить, что при ИР у лиц с избыточной массой тела и при ожирении I степени выявлено уменьшение $p50_{\text{реал}}$ (мм рт. ст.) (до 25,7 (23,2; 27,0) ($p < 0,05$) и 25,1 (24,1; 27,4) ($p < 0,05$) соответственно) в сравнении с лицами с нормальной массой тела. Выявленный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево (рис. 2) отражает срыв компенсаторных механизмов доставки кислорода в ткани. Концентрация гликированного гемоглобина была менее 7%, что не было существенным для непосредственного изменения сродства гемоглобина к кислороду.

Таблица 2. Основные показатели метаболических профилей у лиц с ИР

Показатель	Здоровые	ИР		
		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
n	20	20	20	20
Инсулин, мкЕд/мл	6,34 (5,78; 7,17)	10,35 (9,25; 11,97) ^Ψ	18,06 (17,39; 20,77) ^{Ψ#}	15,58 (14,57; 16,55) ^{Ψ##*}
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	20,45 (19,06; 21,94)	16,01 (14,86; 16,87) ^Ψ	13,23 (12,74; 15,83) ^{Ψ#}	11,52 (9,91; 12,56) ^{Ψ##*}
Коэнзим Q ₁₀ , мкмоль/л	1,94 (1,65; 2,00)	0,39 (0,38; 0,40) ^Ψ	0,37 (0,36; 0,38) ^{Ψ#}	0,38 (0,36; 0,39) ^Ψ
Общий холестерин, мг/дл	168,0 (165,0; 170,0)	209,0 (203,8; 212,5) ^Ψ	216,0 (210,0; 225,0) ^{Ψ#}	229,5 (222,5; 241,3) ^{Ψ##*}
Глюкоза, ммоль/л	4,36 (4,21; 4,51)	6,25 (6,10; 6,46) ^Ψ	6,61 (6,26; 6,83) ^Ψ	6,75 (6,56; 7,00) ^{Ψ##*}
Гликогемоглобин, %	5,40 (5,05; 5,65)	6,20 (6,05; 6,40) ^Ψ	6,00 (5,80; 6,20) ^{Ψ#}	6,15 (5,90; 6,40) ^{Ψ*}
НОМА-IR	1,24 (1,09; 1,41)	2,81 (2,63; 3,33) ^Ψ	5,35 (4,98; 6,06) ^{Ψ#}	4,63 (4,27; 5,03) ^{Ψ##*}
ТГ, мг/дл	99,5 (85,0; 120,0)	150,0 (142,5; 162,0) ^Ψ	167,5 (162,8; 173,3) ^{Ψ#}	173,5 (169,0; 178,3) ^{Ψ##*}
ЛПВП, мг/дл	52,5 (46,8; 57,0)	41,0 (38,0; 42,3) ^Ψ	41,0 (36,0; 48,3) ^Ψ	39,0 (35,8; 43,0) ^Ψ
ЛПНП, мг/дл	96,0 (85,0; 104,3)	132,0 (130,0; 134,0) ^Ψ	135,5 (130,0; 136,3) ^{Ψ#}	133,5 (131,3; 139,0) ^{Ψ#}

Таблица 3. Кислородсвязывающие свойства крови у лиц с различным значением индекса массы тела при ИР

Показатель	Здоровые	ИР		
		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени
n	20	20	20	20
SO ₂ , %	74,5 (71,75; 77,00)	71,0 (66,70; 77,21) ^ψ	65,5 (62,00; 74,00) ^ψ	62,5 (54,70; 69,00) ^{ψ#*}
pO ₂ , мм рт.ст.	38,0 (37,00; 40,00)	38,0 (36,75; 40,00)	37,5 (34,75; 38,25) ^ψ	35,0 (32,00; 37,00) ^{ψ#*}
pH, ед.	7,41 (7,38; 7,42)	7,37 (7,36; 7,40) ^ψ	7,35 (7,34; 7,36) ^{ψ#}	7,34 (7,33; 7,35) ^{ψ#*}
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,0 (37,00; 39,25)	39,0 (38,75; 42,00) ^ψ	43,0 (40,00; 44,25) ^{ψ#}	44,0 (42,00; 47,00) ^{ψ#}
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	26,50 (25,00; 27,00)	23,50 (21,75; 26,00) ^ψ	23,48 (20,00; 25,25) ^ψ	21,50 (19,75; 23,00) ^{ψ#}
ABE, ммоль/л	2,0 (0,49; 4,00)	-1,05 (-2,95; 0,87) ^ψ	-1,35 (-4,70; 0,27) ^ψ	-3,60 (-5,45; -2,10) ^{ψ#}
p50 _{реал} , мм рт.ст.	24,5 (23,8; 26,7)	26,3 (22,4; 30,0) ^ψ	25,7 (23,2; 27,0) ^{ψ#}	25,1 (24,1; 27,4) ^{ψ#*}
p50 _{станд} , мм рт.ст.	25,4 (23,8; 26,5)	25,9 (22,6; 29,6) ^ψ	23,9 (21,9; 25,6) ^{ψ#}	23,2 (21,9; 25,7) ^{ψ#*}

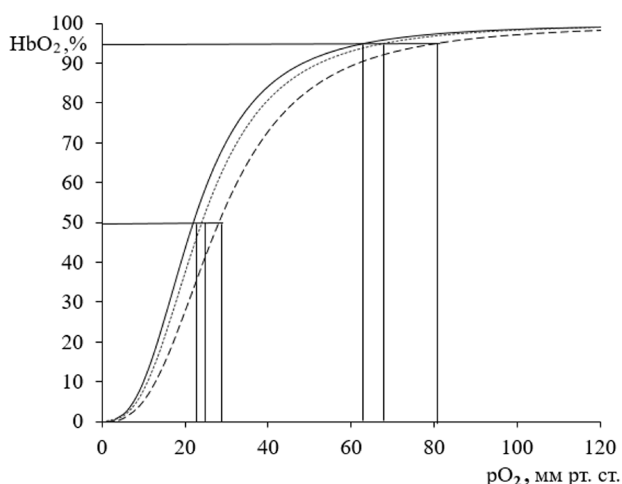


Рисунок 2. Кривая диссоциации оксигемоглобина у здоровых (—) лиц и с ИР: с нормальной массой тела (---), с ожирением I степени (.....). По оси ординат – насыщение гемоглобина кислородом, %. По оси абсцисс – парциальное давление кислорода в крови, мм рт.ст.

Как известно, аэробный потенциал организма определяется экономичностью функционирования системы кровообращения на уровне как макро-, так и микроциркуляции и эффективной текучестью крови с её кислородтранспортным потенциалом [20]. При высоком сродстве гемоглобина к кислороду у лиц во время гипоксии и физической нагрузки наблюдается дисбаланс механизмов регуляции кардиореспираторной системы [21].

Резистентность к инсулину, связанная с ожирением, индуцирует воспаление, дисфункцию адипоцитов, окислительный стресс и гипоксию [3]. Адаптационные процессы при гипоксии, контролируемые как центральными, так и межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами, обеспечивают поддержание должного уровня метаболизма, определённый вклад в который вносит аспросин. Важным патогенетическим звеном ИР

является то, что данный гормон снижает чувствительность к инсулину скелетных мышц за счёт активации протеинкиназы C/Ca²⁺-АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA2)-опосредованных путей, а также способен связываться с Toll-подобным рецептором-4 (TLR4), увеличивая продукцию АФК и провоспалительных цитокинов через TLR4/JNK-опосредованный путь и вызывая таким образом нарушение механизмов кислородного обеспечения [11]. В этом аспекте интерес представляют данные об увеличении концентрации аспросина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коронавирусной инфекцией при снижении насыщения крови кислородом (до 70%), что может быть обусловлено высвобождением глюкозы из печени для удовлетворения потребности организма в энергии [22]. Кислородсвязывающие свойства крови, определяя степень её деоксигенации, являются важным звеном регуляции энергетики организма, и наоборот, модификация кислородтранспортной функции крови в ответ на изменение уровня аспросина влияет на метаболические процессы.

Аспросин снижает продукцию АФК, уменьшает апоптоз и увеличивает продукцию газотрансмиттера NO в эндотелиальных клетках микрососудов сердца [23]. Система газотрансмиттеров оказывает модулирующее действие на кислородтранспортную функцию крови при различных условиях кислородного обеспечения, сопровождающихся развитием гипоксии [24]. Эти эффекты реализуются через различные уровни регуляции эритроцитарных и системных механизмов. Газотрансмиттер NO вносит вклад в патогенез ИР: ингибирование индуцибельной изоформы NO-синтазы предотвращает, а эндотелиальной изоформы этого фермента, наоборот, способствует возникновению этой патологии [25].

В нашем исследовании были получены данные об увеличении концентрации монооксида азота и снижении сероводорода в крови у лиц с ИР (рис. 3) в сравнении со здоровыми. У лиц с ожирением I степени с высоким уровнем аспросина содержание

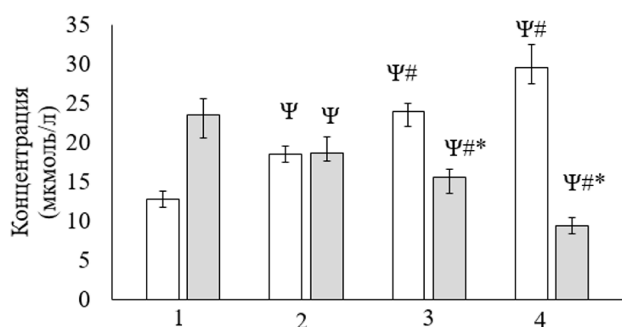


Рисунок 3. Концентрация нитрат/нитритов (□) и сероводорода (■) в плазме у здоровых лиц (1) и с ИР с нормальной (2), избыточной массой тела (3) и ожирением I степени (4): изменения статистически значимы по отношению к здоровым – Ψ, лицам с нормальной – # и с избыточной массой тела – *.

монооксида азота было наиболее увеличенным и составляло 29,52 (27,24; 32,85) мкмоль/л. Концентрация сероводорода в этой группе уменьшалась до 9,38 (8,64; 10,81), мкмоль/л ($p < 0,05$), что было существенно ниже, чем у пациентов с ИР и нормальной массой тела. Важно отметить, что у пациентов данной группы, также как и у пациентов с избыточной массой тела, выявлено более значимое изменение содержания данных газотрансмиттеров в сравнении со здоровыми.

Адипокины, являясь эндогенными активными медиаторами воспаления, секретируемыми адипоцитами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференцировку, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза, обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на различные воздействия [26]. Эти вещества также участвуют в регуляции сигнального пути системы L-аргинин-NO [27], влияя на экспрессию эндотелиальной изоформы NO-синтазы, что имеет значение для формирования определенного уровня метаболических процессов. Показано значение адипокинов (лептина) для формирования механизмов транспорта кислорода кровью при метаболическом синдроме и инфаркте миокарда как за счёт действия на механизмы внешнего дыхания и кровообращения, системы L-аргинин-NO, так и опосредованно через модификацию кислородтранспортной функции крови (гемопозз) [28]. Это даёт основание предполагать вклад в данные процессы и других адипокинов, а именно, аспросина.

Газотрансмиттеры (NO и H₂S) могут обладать синергичным действием, но в ряде случаев, например, при действии озона, отмечаются разнонаправленные изменения в их содержании [29], что оказывает влияние на механизмы регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Взаимодействие NO- и H₂S-зависимых сигнальных каскадов может приводить к различным физиологическим реакциям со стороны отдельных клеток, органов и систем. В частности, подавление

продукции NO при сахарном диабете, артериальной гипертензии приводит к ослаблению эффектов H₂S, что также имеет место при кардиоваскулярных нарушениях, возникающих при метаболическом синдроме [30]. Разнонаправленные изменения содержания данных газотрансмиттеров могут быть обусловлены конкуренцией за места связывания SH-групп цистеина при S-нитрозилировании и S-сульфидрировании, либо взаимодействием H₂S с NO с образованием тиазотистой кислоты [31].

Таким образом, установленные в нашем исследовании изменения активности системы газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводород) при ИР с различной концентрацией аспросина, важны для формирования механизмов транспорта кислорода кровью. Вклад аспросина в регуляцию кислородсвязывающих свойств крови имеет значение для формирования кислородного обеспечения и адаптационных резервов у лиц с метаболическими нарушениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с ИР при повышенном содержании аспросина отмечается ухудшение оксигенации крови (наблюдается снижение SO₂ и pO₂), проявление которого более выражено с увеличением концентрации данного гормона.

При ИР у исследуемых с нормальной массой тела отмечается рост сродства гемоглобина к кислороду, а с избыточной массой тела и ожирением I степени происходит его уменьшение, что свидетельствует о снижении адаптационных резервов механизмов кислородного гомеостаза.

ИР с повышенным содержанием аспросина (особенно при ожирении I степени) характеризуется увеличением концентрации газотрансмиттера монооксида азота и снижением уровня сероводорода, что имеет значение для формирования кислородсвязывающих свойств крови и развития возникающего метаболического дисбаланса.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Финансирование осуществляется в рамках научного проекта ГПНИ № 20210366.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментальные процедуры проведены в соответствии с требованиями Директивы Европейского Союза 2010/10/63 EU, одобрены комитетом по этике (№ 2 от 12.02.2021 г.) Гродненского государственного медицинского университета. Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие на использование биологического материала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б., Матвеева Н.Н., Иванов В.С., Иванов С.Н., Худякова Н.В. (2022) Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика, **7**(2), 23-28. [Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya E.B., Matveeva N.N., Ivanov V.S., Ivanov S.N., Khudyakova N.V. (2022) Topical issues of complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in athletes with polycystic ovary syndrome. Medicine: Theory and Practice, **7**(2), 23-28.] DOI: 10.56871/2762.2022.99.82.003
- Ding H., Zhang J., Zhang F., Zhang S., Chen X., Liang W., Xie Q. (2021) Resistance to the insulin and elevated level of androgen: A major cause of polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol. (Lausanne), **20**(12), 1-14. DOI: 10.3389/fendo.2021.741764
- Shabir K., Brown J.E., Afzal I., Gharanei S., Weickert M.O., Barber T.M., Kyrou I., Randeve H.S. (2021) Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. Cytokine Growth Factor Rev., **60**, 120-132. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.05.002
- Садых А.А. (2021) Дисфункция жировой ткани как предиспозиция формирования инсулинорезистентности. Интернаука, **41**(217), 40-43. [Sadyik A.A. (2021) Disfunktsiya zhirovoy tkani kak predispozitsiya formirovaniya insulinorezistentnosti. Internauka, **41**(217), 40-43.]
- Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. (2022) Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. Diabetes Metab. J., **46**(1), 15-37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280
- Салимханов Р.Х., Шарифуллин В.Р., Кушнарева Ю.Р., Каде А.Х., Поляков П.П. (2020) Роль и значение аспросина в регуляции пищевого поведения и метаболизма. Кубанский научный медицинский вестник, **27**(1), 96-104. [Salimkhanov R.H., Sharifullin V.R., Kushnareva Yu.R., Kade A.Kh., Polyakov P.P. (2020) Role and significance of asprosin in feeding behaviour and metabolism. Kuban Scientific Medical Bulletin, **27**(1), 96-104.] DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104
- Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Никанкина Л.В., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. (2022) Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив, **94**(10), 1143-1148. [Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Nikankina L.V., Kalashnikov V.Yu., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. (2022) Adipokines and the cardiorespiratory system in young patients with type 1 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv, **94**(10), 1143-1148.] DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201889
- Romere C., Duerrscheid C., Bournat J., Constable P., Jain M., Xia F., Saha P.K., del Solar M., Zhu B., York B., Sarkar P., Rendon D.A., Gaber M.W., LeMaire S.A., Coselli J.S., Milewicz D.M., Sutton V.R., Butte N.F., Moore D.D., Chopra A.R. (2016) Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell, **165**(3), 566-579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063
- Liu L., Liu Y., Huang M., Zhang M., Zhu C., Chen X., Bennett S., Xu J., Zou J. (2022) The effects of asprosin on exercise-intervention in metabolic diseases. Front Physiol., **13**, 1-9. DOI: 10.3389/fphys.2022.907358
- Wen M.S., Wang C.Y., Yeh J.K., Chen C.C., Tsai M.L., Ho M.Y., Hung K.C., Hsieh I.C. (2020) The role of asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord., **20**(1), 1-8. DOI: 10.1186/s12872-020-01680-1
- Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Xu C., Wang X., Yi W., Sun Y. (2019) Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. Life Sci., **231**, 116554. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116554
- Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О., Глуткина Н.В. (2023) Роль аспросина в регуляции механизмов транспорта кислорода кровью и системы газотрансмиттеров у мужчин с различным индексом массы тела. Физиология человека, **49**(2), 1-7. [Zinchuk V.V., Al-Jebur J.S.O., Glutkina N.V. (2023) Rol asprosina v regulyatsii mehanizmov transporta kisloroda krovyu i sistemy gazotransmitterov u muzhchin s razlichnyim indeksom massy tela. Human Physiology, **49**(2), 1-7.]
- Krakauer N.Y., Krakauer J.C. (2012) A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. PLoS One., **7**(7), 1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0039504
- Severinghaus J.W. (1966) Blood gas calculator. J. Appl. Physiol., **21**(3), 1108-1116. DOI: 10.1152/jappl.1966.21.3.1108
- Bryan N.S., Grisham M.B. (2007) Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. Free Radic. Biol. Med., **43**(5), 645-657. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026
- Norris E.J., Culbertson C.R., Narasimhan S., Clemens M.G. (2011) The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. Shock, **36**(3), 242-250. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182252ee7
- Lei W.S., Kindler J.M. (2022) Insulin resistance and skeletal health. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., **29**(4), 343-349. DOI: 10.1097/MED.0000000000000738
- Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А. (2021) Инсулинорезистентность — общий враг эндокринологов и кардиологов. Фарматека, **28**(12), 26-35. [Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A. (2021) Insulin resistance — a common enemy for endocrinologists and cardiologists. Pharmateca, **28**(12), 26-35.] DOI: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35
- Terzo S., Amato A., Mulu F. (2021) From obesity to Alzheimer's disease through insulin resistance. J. Diabetes Complications, **35**(11), 1-9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108026
- Михайлов П.В., Остроумов Р.С., Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Осетров И.А. (2022) Исследование микроциркуляции и реологии крови у лиц с разным уровнем максимального потребления кислорода. Физиология человека, **48**(4), 93-102. [Mikhailov P.V., Ostroumov R.S., Tikhomirova I.A., Muravyov A.V., Osetrov I.A. (2022) Study of microcirculation and blood rheology in persons with different levels of maximum oxygen consumption. Human Physiology, **48**(4), 93-102.] DOI: 10.31857/S0131164622040075
- Webb K.L., Dominelli P.B., Baker S.E., Klassen S.A., Joyner M.J., Senefeld J.W., Wiggins C.C. (2022) Influence of high hemoglobin-oxygen affinity on humans during hypoxia. Front. Physiol., **12**, 1-13. DOI: 10.3389/fphys.2021.763933
- Karagoz Z.K., Aydin S. (2022) Effects of oxygen saturation on the hypoxia-inducible factor-1 α , subfatin, asprosin, irisin, c-reactive protein, maresin-1, and diamine oxidase in diabetic patients with COVID-19. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., **26**, 9489-9501. DOI: 10.26355/eurrev_202212_30701

23. Chen S., Wang X., Qiu C.M., Hou J.N., Wei X.Y., Xiang C.X., Tang M.Y., Zhang R., Pei H.F. (2019) Study of the role and mechanism of asprosin/spartin pathway in cardiac microvascular endothelial injury induced by diabete mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **50**(6), 827-834.
24. Зинчук В.В. (2021) Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород. Успехи физиологических наук, **52**(3), 41-55. [Zinchuk V.V. (2021) Oxygen transport functions of blood and hydrogen sulfide gazotransmitter. *Progress in Physiological Science*, **52**(3), 41-45.] DOI: 10.31857/S0301179821030085
25. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В., Петров В.И., Тюренок И.Н. (2022) Роль NO-ергической системы в регуляции углеводного обмена и развитии сахарного диабета. Успехи физиологических наук, **53**(1), 88-104. [Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Borisov A.V., Petrov V.I., Tyurenkov I.N. (2022) The role of the NO-ergic system in the regulation of carbohydrate metabolism and the development of diabetes mellitus. *Progress in Physiological Science*, **53**(1), 88-104.] DOI: 10.31857/S0301179822010052
26. Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Облаухова В.И., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кузьминых Н.А., Каштанова Е.В. (2021) Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. Кардиология, **61**(4), 32-38. [Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Kuzminykh N.A., Kashtanova E.V. (2021) Blood adipokins in young people with early ischemic heart disease on the background of abdominal obesity. *Cardiology*, **61**(4), 32-38.] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369
27. Кузнецова Л.А. (2021) Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta Biomedica Scientifica*, **6**(2), 22-40. [Kuznetsova L.A. (2021) Metabolic syndrome: The influence of adipokines on the L-arginine-NO synthase-nitric oxide signaling pathway. *Acta Biomedica Scientifica*, **6**(2), 22-40.] DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.3
28. Пырочкин В.М., Глуткина Н.В. (2014) Механизмы транспорта кислорода и свободнорадикального окисления липидов при инфаркте миокарда в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа. М., Новое знание, 136 с. [Pyrochkin V.M., Glutkina N.V. (2014) Mechanisms of oxygen transport and free radical lipid oxidation in myocardial infarction in combination with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus. М., New knowledge, 136 p.]
29. Зинчук В.В., Билецкая Е.С. (2022) Особенности действия озона на кислородзависимые процессы крови в условиях гиперкапнии. Биомедицинская химия, **68**(3), 212-217. [Zinchuk V.V., Biletskaya E.S. (2022) Features of ozone effect on the oxygen-dependent blood processes under hypercapnia conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **68**(3), 212-217.] DOI: 10.18097/PBMC20226803212
30. Бирulina Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Габитова И.О., Ковалев И.В., Носарев А.В., Смаглий Л.В., Гусакова С.В. (2021) Роль H₂S в регуляции сосудистого тонуса при метаболических нарушениях. Бюлл. exper. биол. мед., **171**(4), 436-440. [Birulina Yu.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Gabitova I.O., Kovalev I.V., Nosarev A.V., Smaglyi L.V., Gusakova S.V. (2021) Role of H₂S in regulation of vascular tone in metabolic disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **171**(4), 436-440.] DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-436-440
31. Фадюкова О.Е., Кошелев В.Б. (2020) Влияние сероводорода на деформируемость эритроцитов крысы. Бюлл. exper. биол. мед., **169**(6), 664-667. [Fadyukova O.E., Koshelev V.B. (2020) The effect of hydrogen sulfide on the rat erythrocyte deformability. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **169**(6), 664-667.] DOI: 10.1007/s10517-020-04965-9

Поступила в редакцию: 16. 12. 2022.
После доработки: 08. 02. 2023.
Принята к печати: 20. 02. 2023.

OXYGEN-BINDING PROPERTIES OF BLOOD IN INSULIN RESISTANCE WITH DIFFERENT ASPROSIN CONTENT

V.V. Zinchuk^{1*}, J.S.O. Al-Jebur², N.V. Glutkina¹

¹Grodno State Medical University,

80 Gorky str., Grodno, 230009 Belarus; *e-mail: zinchuk@grsmu.by

²Yanka Kupala State University of Grodno, 22 Elizy Ozheshko str., Grodno, 230023 Belarus

The oxygen-binding properties of blood were studied in male patients with insulin resistance (IR) with different levels of asprosin. The content of asprosin, parameters of blood oxygen transport function, as well as gas transmitters, nitrogen monoxide and hydrogen sulfide, were determined in the venous blood plasma. In the studied IR patients with increased blood asprosin content, impaired blood oxygenation was noted; IR patients with normal body weight had increased hemoglobin affinity for oxygen, while in IR patients with overweight and the 1st degree obesity, this parameter decreased. The detected increase in the concentration of nitrogen monoxide and the decrease in hydrogen sulfide may be important for the oxygen-binding properties of the blood and the development of metabolic imbalance.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: asprosin; insulin resistance; affinity of hemoglobin for oxygen; gas transmitter; nitrogen monoxide; hydrogen sulfide; blood

Funding. This work was financially supported within the framework of the scientific project of the SPSI No. 20210366.

Received: 16.12.2022; revised: 08.02.2023; accepted: 20.02.2023.